ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Helixate NexGen 250 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Facteur VIII recombinant de coagulation, 250 UI/flacon

DCI : octocog alfa

Le facteur VIII recombinant de coagulation est produit par des cellules de rein de hamster nouveau-né génétiquement modifiées contenant le gène du facteur VIII humain.

Solvant : eau pour préparations injectables

Le produit reconstitué avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables contient approximativement 100 UI d'octocog alfa/ml.

L'activité (UI) est déterminée par la méthode en une étape contre le standard FDA Mega, lui-même calibré contre le standard OMS en UI.

L'activité spécifique est environ de 4000 UI/mg de protéines.

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Posologie

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) ramenées au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique). Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un ml de plasma humain normal.

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5% à 2,5%. La dose nécessaire est déterminée en utilisant les formules suivantes :

I. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII
(% de la normale) x 0,5

II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = 2 x nb d'UI administrées
poids corporel (kg)

Les doses et la durée du traitement substitutif doivent être adaptées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, titre en inhibiteur et taux de facteur VIII souhaité).

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	**Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)**	**Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours).**
Hémorragie		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la sédation de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invaliditée
Episodes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital tels que hémorragie intracrânienne, hémorragie du pharynx, hémorragie abdominale sévère	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.

Chirurgie		
Mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 et 60%.

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique constatée. Dans certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence à laquelle répéter les perfusions. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par l'intermédiaire d'une analyse de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable.

Les réponses individuelles des patients au facteur VIII peuvent varier, entraînant différents taux de récupération *in vivo* et différentes demi-vie.

Pour le traitement prophylactique des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, des posologies allant de 20 à 60 UI de Helixate NexGen par kg de poids corporel, doivent être administrées tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les données ont été obtenues chez 61 enfants agés de moins de 6 ans.

Cas des patients avec inhibiteurs

Les patients doivent être suivis à la recherche du développement d'inhibiteur du facteur VIII.

Si le taux d'activité facteur VIII plasmatique n'est pas atteint, ou si les hémorragies ne sont pas contrôlées par des doses appropriées, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être recherchée à l'aide des tests biologiques.

Si un inhibiteur est présent à un titre inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) par ml, l'administration d'une dose supplémentaire de facteur VIII recombinant peut neutraliser l'inhibiteur et permettre de continuer à obtenir une réponse clinique au traitement par Helixate NexGen.

Toutefois, en présence d'un inhibiteur les doses nécessaires sont variables et doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et du dosage de l'activité plasmatique du facteur VIII.

Chez les patients dont le titre de l'inhibiteur est au dessus de 10 UB ou ayant une forte réponse anamnestique, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Mode d'administration

Dissoudre la préparation comme indiqué à la rubrique 6.6.

Helixate NexGen doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 ml/min).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active, aux protéines de souris ou de hamster ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les patients doivent être informés que l'apparition éventuelle d'une oppression thoracique, de sensations vertigineuses, d'une hypotension légère et de nausées pendant la perfusion peuvent constituer les signes précoces de réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques.

Un traitement symptomatique et le traitement de l'hypersensibilité devront être instaurés. En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques l'injection ou la perfusion doit être immédiatement arrêtée. En cas de choc, le traitement relatif à l'état de choc devra être instauré.

La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont toujours des immunoglobulines G dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda modifiées (UB) par ml de plasma. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII anti-hémophilique ; ce risque est le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition à l'antigène. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. Les patients traités par du facteur VIII recombinant doivent être surveillés attentivement cliniquement, et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

Voir aussi rubrique 4.8 «Effets Indésirables ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction d'Helixate NexGen avec d'autres médicaments n'est connue.

4.6 Grossesse et allaitement

Helixate NexGen n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal.

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Helixate NexGen chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, Helixate NexGen ne doit être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement que si l'indication est incontestable.

4.7 Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n’a été observé.

4.8 Effets indésirables

Après administration d’Helixate NexGen, il a été observé quelques rares cas d'effets indésirables mineurs à modérés, notamment rash et prurit, réactions locales au point d'injection (brûlure, érythème transitoire), réactions d’hypersensibilité (sensations vertigineuses, nausées, douleurs thoraciques, malaises, légère diminution de la pression artérielle), et goût inhabituel dans la bouche. De plus, la possibilité d’un choc anaphylactique ne peut être complètement exclu.

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Au cours des études menées avec les préparations de facteur VIII recombinant, le développement d'inhibiteurs a été principalement observé chez les patients non préalablement traités. Il convient donc de surveiller attentivement les patients, cliniquement et à l’aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d’inhibiteurs.

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité de réactions allergiques aux constituants de la préparation ne peut pas être complètement exclue chez certains patients prédisposés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun signe de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n’a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : facteur VIII de coagulation sanguine, code ATC B02BD02

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe due à un déficit du taux en facteur VIII:C qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical.

Grâce à la thérapie substitutive, les taux en FVIII plasmatique sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du facteur déficitaire et de la tendance hémorragique.

Le temps de céphaline activée (TCA) est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII *in vitro*. Il est allongé chez tous les hémophiles. Le niveau et le temps de normalisation du TCA observés après administration d'Helixate NexGen sont comparables aux valeurs obtenues avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'analyse de la récupération *in vivo* chez les patients préalablement traités a montré pour Helixate NexGen une augmentation moyenne du taux de facteur VIII plasmatique de 2 % par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII humain plasmatique.

Après administration d'Helixate NexGen, la décroissance du pic d'activité en facteur VIII est de type exponentiel biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 15 heures. Cette dernière est similaire à celle du facteur VIII plasmatique dont la demi-vie terminale moyenne est d'environ 13 heures.

Les autres paramètres pharmacocinétiques d'Helixate NexGen sont : le temps de résidence moyen [MRT (0-48)] d'environ 22 heures et la clairance d'environ 160 ml/h.

5.3 Données de sécurité précliniques

Même à des doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique recommandée (déterminée en fonction du poids), le Helixate NexGen n'a provoqué aucun effet toxique aigu ou subaigu chez l'animal de laboratoire (souris, rat, lapin et chien).

En raison de la réponse immunitaire que suscitent les protéines hétérologues chez toutes les espèces animales de mammifères, des études spécifiques basées sur des administrations répétées (études de reproduction, toxicité chronique, pouvoir carcinogène) n'ont pas été réalisées avec l'octocog alfa.

Aucune étude du potentiel mutagène d'Helixate NexGen n'a été effectuée car aucun potentiel mutagène n'avait été décelé *in vitro* ou *in vivo* avec le produit prédécesseur d'Helixate NexGen.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

<u>Poudre</u>

Glycine

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium

Histidine

Saccharose

<u>Solvant</u>

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

Seul le nécessaire d'administration associé au produit doit être utilisé car des échecs au traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII humain de coagulation sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

6.3 Durée de conservation

23 mois.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2 °C et +8 °C. Ne pas congeler. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

Dans certains cas exceptionnels, le produit dans son emballage extérieur peut être conservé à une température inférieure à 25 °C pendant une période limitée à 2 mois. Dans ce cas, le produit expire à la fin de la période de 2 mois ; la nouvelle date d'expiration doit être inscrite sur la partie supérieure de l'emballage extérieur.

Ne pas réfrigérer après reconstitution. Pour usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte d'Helixate NexGen contient :

- un flacon de poudre (flacon de 10 ml en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc bromobutyl gris sans latex et scellage aluminium)
- un flacon de solvant (flacon de 10 ml en verre clair de type 2 avec bouchon caoutchouc chlorobutylsans latex et scellage aluminium)
- une boîte supplémentaire comprenant :

  - 1 système de transfert

  - 1 aiguille-filtre

- 1 nécessaire de ponction veineuse
- 1 seringue de plastique (5 ml)
- 2 tampons alcoolisés à usage unique

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice d'Helixate NexGen.

La poudre d'Helixate NexGen doit uniquement être reconstituée avec le solvant associé (2,5 ml d'eau pour préparations injectables) en utilisant le système de transfert stérile. Mélanger doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas utiliser Helixate NexGen si vous observez des particules visibles ou un trouble.

Après reconstitution, la solution est aspirée au travers de l'aiguille-filtre stérile dans la seringue stérile à usage unique (toutes les deux fournies).

Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Allemagne

8. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Helixate NexGen 500 UI poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Facteur VIII recombinant de coagulation, 500 UI/flacon

DCI : octocog alfa

Le facteur VIII recombinant de coagulation est produit par des cellules de rein de hamster nouveau-né génétiquement modifiées contenant le gène du facteur VIII humain.

Solvant : eau pour préparations injectables

Le produit reconstitué avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables contient approximativement 200 UI d'octocog alfa/ml.

L'activité (UI) est déterminée par la méthode en une étape contre le standard FDA Mega, lui-même calibré contre le standard OMS en UI.

L'activité spécifique est environ de 4000 UI/mg de protéines.

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Posologie

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) ramenées au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique). Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un ml de plasma humain normal.

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5% à 2,5%. La dose nécessaire est déterminée en utilisant les formules suivantes :

I. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII
(% de la normale) x 0,5

II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = 2 x nb d'UI administrées
poids corporel (kg)

Les doses et la durée du traitement substitutif doivent être adaptées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, titre en inhibiteur et taux de facteur VIII souhaité).

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	**Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)**	**Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours).**
Hémorragie		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la sédation de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité
Episodes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital tels que hémorragie intracrânienne, hémorragie du pharynx, hémorragie abdominale sévère	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.

Chirurgie		
Mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 et 60%.

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique constatée. Dans certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence à laquelle répéter les perfusions. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par l'intermédiaire d'une analyse de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Les réponses individuelles des patients au facteur VIII peuvent varier, entraînant différents taux de récupération *in vivo* et différentes demi-vie.

Pour le traitement prophylactique des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, des posologies allant de 20 à 60 UI d'Helixate NexGen par kg de poids corporel, doivent être administrées tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les données ont été obtenues chez 61 enfants agés de moins de 6 ans.

Cas des patients avec inhibiteurs

Les patients doivent être suivis à la recherche du développement d'inhibiteur du facteur VIII.

Si le taux d'activité facteur VIII plasmatique n'est pas atteint, ou si les hémorragies ne sont pas contrôlées par des doses appropriées, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être recherchée à l'aide des tests biologiques.

Siun inhibiteur est présent à un titre inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) par ml, l'administration d'une dose supplémentaire de facteur VIII recombinant peut neutraliser l'inhibiteur et permettre de continuer à obtenir une réponse clinique au traitement par Helixate NexGen.

Toutefois, en présence d'un inhibiteur les doses nécessaires sont variables et doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et du dosage de l'activité plasmatique du facteur VIII.

Chez les patients dont le titre de l'inhibiteur est au dessus de 10 UB ou ayant une forte réponse anamnestique, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d'un facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Mode d'administration

Dissoudre la préparation comme indiqué à la rubrique 6.6.

Helixate NexGen doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 ml/min).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active, aux protéines de souris ou de hamster ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Les patients doivent être informés que l'apparition éventuelle d'une oppression thoracique, de sensations vertigineuses, d'une hypotension légère et de nausées pendant la perfusion peuvent constituer les signes précoces de réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques.

Un traitement symptomatique et le traitement de l'hypersensibilité devront être instaurés. En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques l'injection ou la perfusion doit être immédiatement arrêtée. En cas de choc, le traitement relatif à l'état de choc devra être instauré.

La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont toujours des immunoglobulines G dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda modifiées (UB) par ml de plasma. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII anti-hémophilique ; ce risque est le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition à l'antigène. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. Les patients traités par du facteur VIII recombinant doivent être surveillés attentivement, cliniquement, et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

Voir aussi rubrique 4.8 «Effets Indésirables ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction d'Helixate NexGen avec d'autres médicaments n'est connue.

4.6 Grossesse et allaitement

Helixate NexGen n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal.

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Helixate NexGen chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, Helixate NexGen ne doit être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement que si l'indication est incontestable.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

4.8 Effets indésirables

Après administration d'Helixate NexGen, il a été observé quelques rares cas d'effets indésirables mineurs à modérés, notamment rash et prurit, réactions locales au point d'injection (brûlure, érythème transitoire), réactions d'hypersensibilité (sensations vertigineuses, nausées, douleurs thoraciques, malaises, légère diminution de la pression artérielle), et goût inhabituel dans la bouche. De plus, la possibilité d'un choc anaphylactique ne peut être complètement exclu.

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Au cours des études menées avec les préparations de facteur VIII recombinant, le développement d'inhibiteurs a été principalement observé chez les patients non préalablement traités. Il convient donc de surveiller attentivement les patients, cliniquement et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité de réactions allergiques aux constituants de la préparation ne peut pas être complètement exclue chez certains patients prédisposés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun signe de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : facteur VIII de coagulation sanguine, code ATC B02BD02

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe due un déficit du taux en facteur VIII:C qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical.

Grâce à la thérapie substitutive, les taux en FVIII plasmatique sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du facteur déficitaire et de la tendance hémorragique.

Le temps de céphaline activée (TCA) est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII *in vitro*. Il est allongé chez tous les hémophiles. Le niveau et le temps de normalisation du TCA observés après administration d'Helixate NexGen sont comparables aux valeurs obtenues avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'analyse de la récupération *in vivo* chez les patients préalablement traités a montré pour Helixate NexGen une augmentation moyenne du taux de facteur VIII plasmatique de 2 % par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII humain plasmatique.

Après administration d'Helixate NexGen, la décroissance du pic d'activité en facteur VIII est de type exponentiel biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 15 heures. Cette dernière est similaire à celle du facteur VIII plasmatique dont la demi-vie terminale moyenne est d'environ 13 heures.

Les autres paramètres pharmacocinétiques d'Helixate NexGen sont : le temps de résidence moyen [MRT (0-48)] d'environ 22 heures et la clairance d'environ 160 ml/h.

5.3 Données de sécurité précliniques

Même à des doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique recommandée (déterminée en fonction du poids), le Helixate NexGen n'a provoqué aucun effet toxique aigu ou subaigu chez l'animal de laboratoire (souris, rat, lapin et chien).

En raison de la réponse immunitaire que suscitent les protéines hétérologues chez toutes les espèces animales de mammifères, des études spécifiques basées sur des administrations répétées (études de reproduction, toxicité chronique, pouvoir carcinogène) n'ont pas été réalisées avec l'octocog alfa.

Aucune étude du potentiel mutagène d'Helixate NexGen n'a été effectuée car aucun potentiel mutagène n'avait été décelé *in vitro* ou *in vivo* avec le produit prédécesseur d'Helixate NexGen.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Glycine

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium

Histidine

Saccharose

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

Seul le nécessaire d'administration associé au produit doit être utilisé car des échecs au traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII humain de coagulation sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

6.3 Durée de conservation

23 mois.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2 °C et +8 °C. Ne pas congeler. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

Dans certains cas exceptionnels, le produit dans son emballage extérieur peut être conservé à une température inférieure à 25 °C pendant une période limitée à 2 mois. Dans ce cas, le produit expire à la fin de la période de 2 mois ; la nouvelle date d'expiration doit être inscrite sur la partie supérieure de l'emballage extérieur.

Ne pas réfrigérer après reconstitution. Pour usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte d'Helixate NexGen contient :

- un flacon de poudre (flacon de 10 ml en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc bromobutyl gris sans latex et scellage aluminium)
- un flacon de solvant (flacon de 10 ml en verre clair de type 2 avec bouchon caoutchouc chlorobutyl sans latex et scellage d'aluminium)
- une boîte supplémentaire comprenant :

  - 1 système de transfert

  - 1 aiguille-filtre

  - 1 nécessaire de ponction veineuse

  - 1 seringue de plastique (5 ml)

  - 2 tampons alcoolisés à usage unique

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice d'Helixate NexGen.

La poudre d'Helixate NexGen doit uniquement être reconstituée avec le solvant associé (2,5 ml d'eau pour préparations injectables) en utilisant le système de transfert stérile. Mélanger doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas utiliser Helixate NexGen si vous observez des particules visibles ou un trouble.

Après reconstitution, la solution est aspirée au travers de l'aiguille-filtre stérile dans la seringue stérile à usage unique (toutes les deux fournies).

Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Allemagne

8. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Helixate NexGen 1000 II poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Facteur VIII recombinant de coagulation, 1000 UI/flacon

DCI : octocog alfa

Le facteur VIII recombinant de coagulation est produit par des cellules de rein de hamster nouveau-né génétiquement modifiées contenant le gène du facteur VIII humain.

Solvant : eau pour préparations injectables

Le produit reconstitué avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables contient approximativement 400 UI d'octocog alfa/ml.

L'activité (UI) est déterminée par la méthode en une étape contre le standard FDA Mega, lui-même calibré contre le standard OMS en UI.

L'activité spécifique est environ de 4000 UI/mg de protéines.

Pour les excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'hémophilie.

Posologie

Le nombre d'unités de facteur VIII administré est exprimé en Unités Internationales (UI) ramenées au standard actuel de l'OMS pour les concentrés de facteurs VIII. L'activité en facteur VIII dans le plasma est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal), soit en Unités Internationales (par rapport à un Standard International pour le facteur VIII plasmatique). Une Unité Internationale (UI) de facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un ml de plasma humain normal.

Le calcul de la dose nécessaire en facteur VIII se base sur le résultat empirique qu'1 Unité Internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité en facteur VIII plasmatique de 1,5% à 2,5%. La dose nécessaire est déterminée en utilisant les formules suivantes :

I. Nb d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII
(% de la normale) x 0,5

II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = <u>2 x nb d'UI administrées</u>
poids corporel (kg)

Les doses et la durée du traitement substitutif doivent être adaptées en fonction des besoins du patient (poids, sévérité des troubles de l'hémostase, site et importance de l'hémorragie, titre en inhibiteur et taux de facteur VIII souhaité).

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir. Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en-dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	**Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)**	**Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours).**
Hémorragie		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique indiquée par la sédation de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invaliditée
Episodes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital tels que hémorragie intracrânienne, hémorragie du pharynx, hémorragie abdominale sévère	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.

Chirurgie		
Mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir l'activité en facteur VIII entre 30 et 60%.

La dose et la fréquence d'administration doivent toujours être adaptées à chaque cas individuel en fonction de l'efficacité clinique constatée. Dans certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Au cours du traitement, une mesure appropriée des taux de facteur VIII est recommandée afin d'évaluer la dose à administrer et la fréquence à laquelle répéter les perfusions. Dans le cas particulier d'intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement substitutif par l'intermédiaire d'une analyse de la coagulation (activité plasmatique de facteur VIII) est indispensable.

Les réponses individuelles des patients au facteur VIII peuvent varier, entraînant différents taux de récupération *in vivo* et différentes demi-vie.

Pour le traitement prophylactique des hémorragies chez des patients hémophiles A sévères, des posologies allant de 20 à 60 UI d'Helixate NexGen par kg de poids corporel, doivent être administrées tous les 2 à 3 jours. Dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires. Les données ont été obtenues chez 61 enfants agés de moins de 6 ans.

Cas des patients avec inhibiteurs

Les patients doivent être suivis à la recherche du développement d'inhibiteurs du facteur VIII.

Si le taux d’activité facteur VIII plasmatique n’est pas atteint, ou si les hémorragies ne sont pas contrôlées par des doses appropriées, la présence d’un inhibiteur du facteur VIII doit être recherchée à l’aide des tests biologiques..

Si un inhibiteur est présent à un titre inférieur à 10 Unités Bethesda (UB) par ml, l’administration d’une dose supplémentaire de facteur VIII recombinant peut de neutraliser l’inhibiteur et permettre de continuer à obtenir une réponse clinique au traitement par Helixate NexGen.

Toutefois, en présence d’un inhibiteur les doses nécessaires sont variables et doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient et du dosage de l’activité plasmatique du facteur VIII.

Chez les patients dont le titre de l’inhibiteur est au dessus de 10 UB ou ayant une forte réponse anamnestique, l'emploi d'un concentré de complexe prothrombique activé ou d’un facteur VII activé recombinant (rFVIIa) doit être envisagé. De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l’habitude de traiter les patients atteints d'hémophilie A.

Mode d’administration

Dissoudre la préparation comme indiqué à la rubrique 6.6.

Helixate NexGen doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. La vitesse d’administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse de perfusion maximale : 2 ml/min).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active, aux protéines de souris ou de hamster ou à l’un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d’emploi

Les patients doivent être informés que l’apparition éventuelle d’une oppression thoracique, de sensations vertigineuses, d’une hypotension légère et de nausées pendant la perfusion peuvent constituer les signes précoces de réactions d’hypersensibilité et anaphylactiques.

Un traitement symptomatique et le traitement de l’hypersensibilité devront être instaurés. En cas de survenue de réactions allergiques ou anaphylactiques l'injection ou la perfusion doit être immédiatement arrêtée. En cas de choc, le traitement relatif à l’état de choc devra être instauré.

La formation d'anticorps neutralisant (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont toujours des immunoglobulines G dirigées contre l'activité pro-coagulante du facteur VIII et sont quantifiés en Unités Bethesda modifiées (UB) par ml de plasma. Le risque de développre des inhibiteurs est corrélé à l'exposition au facteur VIII anti-hémophilique ; ce risque est le plus élevé au cours des 20 premiers jours d'exposition à l'antigène. Plus rarement, les inhibiteurs peuvent apparaître après les 100 premiers jours d'exposition. Les patients traités par du facteur VIII recombinant doivent être surveillés attentivement, cliniquement, et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

Voir aussi rubrique 4.8 «Effets Indésirables ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction d'Helixate NexGen avec d'autres médicaments n'est connue.

4.6 Grossesse et allaitement

Helixate NexGen n'a pas fait l'objet d'études de reproduction chez l'animal.

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Helixate NexGen chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement. Par conséquent, Helixate NexGen ne doit être utilisé au cours de la grossesse ou de l'allaitement que si l'indication est incontestable.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

4.8 Effets indésirables

Après administration d'Helixate NexGen, il a été observé quelques rares cas d'effets indésirables mineurs à modérés, notamment rash et prurit, réactions locales au point d'injection (brûlure, érythème transitoire), réactions d'hypersensibilité (sensations vertigineuses, nausées, douleurs thoraciques, malaises, légère diminution de la pression artérielle), et goût inhabituel dans la bouche. De plus, la possibilité d'un choc anaphylactique ne peut être complètement exclu.

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Au cours des études menées avec les préparations de facteur VIII recombinant, le développement d'inhibiteurs a été principalement observé chez les patients non préalablement traités. Il convient donc de surveiller attentivement les patients, cliniquement et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité de réactions allergiques aux constituants de la préparation ne peut pas être complètement exclue chez certains patients prédisposés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.9 Surdosage

Aucun signe de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : facteur VIII de coagulation sanguine, code ATC B02BD02

Le facteur VIII et le facteur von Willebrand (FvW) constituent un complexe de deux molécules aux fonctions physiologiques différentes. Perfusé chez un patient hémophile, le facteur VIII se lie au FvW dans la circulation sanguine. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, accélérant la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. Puis la thrombine convertit le fibrinogène en fibrine ce qui aboutit à la formation d'un caillot. L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation liée au sexe due à un déficit du taux en facteur VIII:C qui provoque de multiples hémorragies au niveau des articulations, des muscles ou des organes internes, soit spontanément, soit à la suite d'un accident ou d'un traumatisme chirurgical.

Grâce à la thérapie substitutive, les taux en FVIII plasmatique sont augmentés, permettant ainsi une correction temporaire du facteur déficitaire et de la tendance hémorragique.

Le temps de céphaline activée (TCA) est un moyen classique de mesure de l'activité biologique du facteur VIII *in vitro*. Il est allongé chez tous les hémophiles. Le niveau et le temps de normalisation du TCA observés après administration d'Helixate NexGen sont comparables aux valeurs obtenues avec le facteur VIII d'origine plasmatique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'analyse de la récupération *in vivo* chez les patients préalablement traités a montré pour Helixate NexGen une augmentation moyenne du taux de facteur VIII plasmatique de 2 % par UI/kg de poids corporel. Ce résultat est similaire aux valeurs rapportées pour le facteur VIII humain plasmatique.

Après administration d'Helixate NexGen, la décroissance du pic d'activité en facteur VIII est de type exponentiel biphasique, avec une demi-vie terminale moyenne d'environ 15 heures. Cette dernière est similaire à celle du facteur VIII plasmatique dont la demi-vie terminale moyenne est d'environ 13 heures.

Les autres paramètres pharmacocinétiques d'Helixate NexGen sont : le temps de résidence moyen [MRT (0-48)] d'environ 22 heures et la clairance d'environ 160 ml/h.

5.3 Données de sécurité précliniques

Même à des doses plusieurs fois supérieures à la dose clinique recommandée (déterminée en fonction du poids), le Helixate NexGen n'a provoqué aucun effet toxique aigu ou subaigu chez l'animal de laboratoire (souris, rat, lapin et chien).

En raison de la réponse immunitaire que suscitent les protéines hétérologues chez toutes les espèces animales de mammifères, des études spécifiques basées sur des administrations répétées (études de reproduction, toxicité chronique, pouvoir carcinogène) n'ont pas été réalisées avec l'octocog alfa.

Aucune étude du potentiel mutagène d'Helixate NexGen n'a été effectuée car aucun potentiel mutagène n'avait été décelé *in vitro* ou *in vivo* avec le produit prédécesseur d'Helixate NexGen.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Glycine

Chlorure de sodium

Chlorure de calcium

Histidine

Saccharose

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants.

Seul le nécessaire d'administration associé au produit doit être utilisé car des échecs au traitement ont été observés suite à l'adsorption du facteur VIII humain de coagulation sur la surface interne de certains systèmes de perfusion.

6.3 Durée de conservation

23 mois.

La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2 °C et +8 °C. Ne pas congeler. Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur.

Dans certains cas exceptionnels, le produit dans son emballage extérieur peut être conservé à une températureinférieure à 25 °C pendant une période limitée à 2 mois. Dans ce cas, le produit expire à la fin de la période de 2 mois ; la nouvelle date d'expiration doit être inscrite sur la partie supérieure de l'emballage extérieur.

Ne pas réfrigérer après reconstitution. Pour usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque boîte d'Helixate NexGen contient :

- un flacon de poudre (flacon de 10 ml en verre clair de type 1 avec bouchon caoutchouc bromobutyl gris sans latex et scellage aluminium)
- un flacon de solvant (flacon de 10 ml en verre clair de type 2 avec bouchon caoutchouc chlorobutyl sans latex et scellage aluminium)
- une boîte supplémentaire comprenant :
  - 1 système de transfert
  - 1 aiguille-filtre
  - 1 nécessaire de ponction veineuse
  - 1 seringue de plastique (5 ml)
  - 2 tampons alcoolisés à usage unique

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation, et l'élimination

Les instructions détaillées pour la préparation et l'administration sont présentées dans la notice d'Helixate NexGen.

La poudre d'Helixate NexGen doit uniquement être reconstituée avec le solvant associé (2,5 ml d'eau pour préparations injectables) en utilisant le système de transfert stérile. Mélanger doucement le flacon jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas utiliser Helixate NexGen si vous observez des particules visibles ou un trouble.

Après reconstitution, la solution est aspirée au travers de l'aiguille-filtre stérile dans la seringue stérile à usage unique (toutes les deux fournies).

Tout produit non utilisé ou déchet devrait être éliminé conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Allemagne

8. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS ET FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS ET FABRICANT DU PRINCIPE ACTIF D'ORIGINE BIOLOGIQUE

Nom et adresse du fabricant du principe actif d'origine biologique

Bayer Corporation
Division pharmaceutique
Biotechnologie
800 Dwight Way
Berkeley, CA 94710
USA

Autorisation de fabrication, ou équivalent, délivrée le 24 septembre 1996 par le Department of Health and Human Services, Washington, D.C.

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Autorisation de fabrication, ou équivalent, délivrée le 3 janvier 1999 par le Regierungspräsident, Köln, Allemagne.

B. CONDITIONS RELATIVES À L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte. (Voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, 4,2).

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

1.1.1. A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Helixate NexGen 250 UI Poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa)

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

1 flacon : 250 UI d'octocog alfa (100 UI/ml après reconstitution).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, histidine, saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable.

1 flacon de 2,5 ml d'eau pour préparations injectables.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE

Administration par voie intraveineuse stricte.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : *00 0000*

EXP (fin de la période de 2 mois si conservation à température ambiante) : ....

Ne pas utiliser après cette date.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver entre +2 °C et +8 °C (dans un réfrigérateur). Ne pas congeler. Conserver les flacons dans l’emballage extérieur afin de protéger ce médicament contre la lumière. Helixate NexGen 250 UI peut être conservé à température inférieure à 25 °C pendant une période unique limitée à 2 mois; noter la nouvelle date d’expiration sur la partie supérieure de l’emballage extérieure. Utiliser immédiatement la solution reconstituée.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D’ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S’IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG,

D-51368 Leverkusen,

Allemagne

12. NUMÉRO AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot : *ABCDE1*

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. MODE D'EMPLOI

Lire attentivement la notice avant emploi.

MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Helixate NexGen 250 UI Poudre pour solution injectable

Facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa)

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour voie intraveineuse.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : *00 0000*

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : *ABCDE1*

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 flacon : 250 UI d'octocog alfa (100 UI/ml après reconstitution).

Bayer-Logo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2,5 ml

2. MODE D'ADMINISTRATION

Solvant de reconstitution d'Helixate NexGen, lire attentivement la notice. Utiliser entièrement le contenu.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : *00 0000*

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : *ABCDE1*

Bayer-Logo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Helixate NexGen 500 UI Poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa)

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

1 flacon : 500 UI d'octocog alfa (200 UI/ml après reconstitution).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, histidine, saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable.

1 flacon de 2,5 ml d'eau pour préparations injectables.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE

Administration par voie intraveineuse stricte.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : *00 0000*

EXP (fin de la période de 2 mois si conservation à température ambiante) : ....

Ne pas utiliser après cette date.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver entre +2 °C et +8 °C (dans un réfrigérateur). Ne pas congeler. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur afin de protéger ce médicament contre la lumière. Helixate NexGen 500 UI peut être conservé à température inférieure à 25 °C pendant une période unique limitée à 2 mois; noter la nouvelle date d'expiration sur la partie supérieure de l'emballage extérieure. Utiliser immédiatement la solution reconstituée.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG,

D-51368 Leverkusen,

Allemagne

12. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot : *ABCDE1*

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. MODE D’EMPLOI

Lire attentivement la notice avant emploi.

MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Helixate NexGen 500 UI Poudre pour solution injectable

Facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa)

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour voie intraveineuse.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : *00 0000*

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : *ABCDE1*

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 flacon : 500 UI d'octocog alfa (200 UI/ml après reconstitution).

Bayer-Logo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2,5 ml

2. MODE D'ADMINISTRATION

Solvant de reconstitution d'Helixate NexGen, lire attentivement la notice. Utiliser entièrement le contenu.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : *00 0000*

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : *ABCDE1*

Bayer-Logo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Helixate NexGen 1000 UI Poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa)

2. COMPOSITIONS EN SUBSTANCES ACTIVES

1 flacon : 1000 UI d'octocog alfa (400 UI/ml après reconstitution).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycine, chlorure de sodium, chlorure de calcium, histidine, saccharose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 flacon de poudre pour solution injectable.

1 flacon de 2,5 ml d'eau pour préparations injectables.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION, SI NÉCESSAIRE

Administration par voie intraveineuse stricte.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S)

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP : *00 0000*

EXP (fin de la période de 2 mois si conservation à température ambiante) : ....

Ne pas utiliser après cette date.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver entre +2 °C et +8 °C (dans un réfrigérateur). Ne pas congeler. Conserver les flacons dans l'emballage extérieur afin de protéger ce médicament contre la lumière. Helixate NexGen 1000 UI peut être conservé à température inférieure à 25 °C pendant une période unique limitée à 2 mois; noter la nouvelle date d'expiration sur la partie supérieure de l'emballage extérieure. Utiliser immédiatement la solution reconstituée.

Ne pas réfrigérer après reconstitution.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer AG,

D-51368 Leverkusen,

Allemagne

12. NUMÉRO(S) AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS

EU/0/00/000/000

13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot : *ABCDE1*

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. MODE D'EMPLOI

Lire attentivement la notice avant emploi.

MENTIONS DEVANT FIGURER À TITRE MINIMAL SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Helixate NexGen 1000 UI Poudre pour solution injectable

Facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa)

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour voie intraveineuse.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : *00 0000*

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : *ABCDE1*

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 flacon : 1000 UI d'octocog alfa (400 UI/ml après reconstitution).

Bayer-Logo

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE FLACON DE SOLVANT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET, SI NÉCESSAIRE, VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2,5 ml

2. MODE D'ADMINISTRATION

Solvant de reconstitution d'Helixate NexGen, lire attentivement la notice. Utiliser entièrement le contenu.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP : *00 0000*

4. NUMÉRO DE LOT

Lot : *ABCDE1*

Bayer-Logo

1.1.2. B. NOTICE

1.1.3. NOTICE

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.

Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donner à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort , même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce qu'Helixate NexGen 250 UI et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Informations nécessaires avant d'utiliser Helixate NexGen 250 UI?
3. Comment utiliser Helixate NexGen 250 UI ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Helixate NexGen 250 UI ?

[Dénomination du médicament]

Helixate NexGen 250 UI Poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa)

[Liste complète des substances actives et des excipients]

Poudre

La substance active est le facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa).

Les autres composants sont la glycine, le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, l'histidine et le saccharose.

Solvant

Eau pour préparations injectables

[Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent]

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Allemagne

1. QU'EST-CE QU'Helixate NexGen 250 UI ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

[Forme pharmaceutique et contenu; classe pharmacothérapeutique]

Un flacon de poudre pour solution injectable contient 250 UI d'octocog alfa (UI correspond à Unités Internationales). Après reconstitution avec le volume approprié de solvant (eau pour préparations injectables), chaque flacon contient 100 UI/ml d'octocog alfa.

Groupe pharmaco-thérapeutique : facteur VIII de coagulation sanguine (Code ATC B02B D02).

[Indications thérapeutiques]

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER Helixate NexGen 250 UI

[Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament]

[Contre-indications]

Ne pas utiliser Helixate NexGen 250 UI si vous êtes intolérant (allergique) à l'octocog alfa, aux protéines de hamster ou de souris ou à tout autre constituant d'Helixate NexGen 250 UI.

En cas de doute, n'hésitez pas à demander l'avis de votre médecin.

[Précautions d'emploi; mises en garde spéciales]

Prendre des précautions particulières avec Helixate NexGen 250 UI car il existe un très faible risque que vous développiez une réaction allergique généralisée soudaine et sévère. Si vous ressentez une oppression thoracique, des sensations vertigineuses, des nausées ou malaises, une baisse de la tension artérielle, des étourdissements en position debout, il peut s'agir d'une réaction allergique au Helixate NexGen 250 UI. Si ces effets apparaissent la perfusion doit être immédiatement arrêtée et vous devez contacter votre médecin.

Votre médecin peut souhaiter effectuer des tests afin de s'assurer que les doses d'Helixate NexGen 250 UI sont suffisantes pour atteindre et maintenir un taux de facteur VIII adapté.

Si votre saignement n'est pas contrôlé avec Helixate NexGen 250 UI, consultez votre médecin immédiatement. Vous pouvez avoir développé un inhibiteur du facteur VIII et votre médecin peut vous proposer d'effectuer des tests pour le confirmer. Les inhibiteurs du facteur VIII sont des anticorps dans le sang qui inactivent le facteur VIII que vous prenez. Ils peuvent diminuer l'efficacité du facteur VIII à contrôler les saignements.

[Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement]

Grossesse et allaitement

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Helixate NexGen 250 UI chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement.

Par conséquent, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament en cas de grossesse ou d'allaitement.

[Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines]

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

[Interaction avec d'autres médicaments]

Administration avec d'autres médicaments :

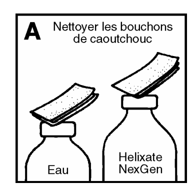
Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue. Toutefois, veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT UTILISER Helixate NexGen 250 UI

[Instructions pour un bon usage]

Helixate NexGen 250 UI est uniquement destiné à l'administration intraveineuse et doit être administré immédiatement après reconstitution. Des conditions aseptiques (assurant propreté et absence de germes) sont nécessaires pendant la reconstitution et l'administration.

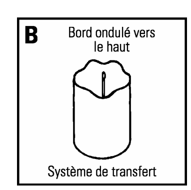
N'utiliser que le nécessaire pour la reconstitution et l'administration fourni avec chaque boîte d'Helixate NexGen 250 UI. Helixate NexGen 250 UI ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion. Suivre attentivement les indications données par votre médecin et utiliser les instructions suivantes comme un guide :



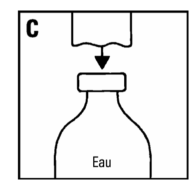
1. Se laver soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.

2. Réchauffer les deux flacons non ouverts entre vos mains à température appropriée (37 ºC au plus).

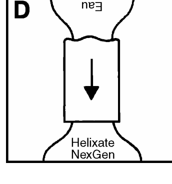
3. Retirer la capsule de protection des flacons puis nettoyer chaque bouchon de caoutchouc avec des tampons différents (A) (ou utiliser un spray antiseptique).



4. Tenir le flacon de solvant droit, attacher le système de transfert (B) avec le bord ondulé du manchon face au flacon (C) et appuyer.

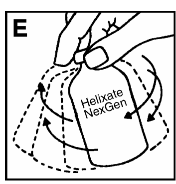


5. Maintenir ensemble le flacon de solvant et le système de transfert (C), retourner les et monter les sur le flacon de poudre puis appuyer immédiatement (D). Maintenir les trois éléments ensemble et attendre que la totalité du solvant ait été aspirée dans le flacon de poudre où règne le vide.

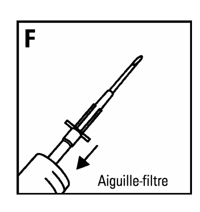


6. Retirer et jeter le flacon de solvant et le système de transfert.

7. Agiter le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute (E). Ne pas secouer le flacon. S'assurer que la poudre soit complètement dissoute. Ne pas utiliser de solutions contenant des particules visibles ou de solutions troubles.

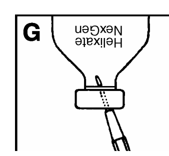


8. Monter l'aiguille-filtre sur une seringue (F). Ramener en arrière le piston de la seringue jusqu'au niveau de la marque 3 ml. Introduire l'aiguille dans le flacon de la solution reconstituée en piquant à travers le bouchon et pousser entièrement le piston pour injecter l'air dans le flacon.



9. Maintenir le flacon à l'envers au-dessus du filtre et de la seringue (G). Remplir la seringue en tirant doucement et lentement sur le piston. S'assurer que la totalité du flacon soit passée dans la seringue.

10. Poser un garrot.



11. Choisir le point d'injection et préparer la peau au moyen d'un antiseptique.

12. Piquer la veine et fixer le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.

13. Maintenir le piston en place, enlever la seringue de l'aiguille-filtre (celle-ci doit rester attachée au flacon). Attacher la seringue au nécessaire de ponction veineuse et faire en sorte qu'il n'entre pas de sang dans la seringue.

14. Retirer le garrot

15. Injecter la solution intraveineuse sur plusieurs minutes tout en surveillant la position de l'aiguille. La vitesse d'administration doit être déterminée par le niveau de confort du patient (vitesse maximale de perfusion : 2 ml/min).

16. Si une dose supplémentaire doit être administrée, utiliser une nouvelle seringue avec le produit reconstitué comme indiqué plus haut.

17. Si aucune autre dose n'est nécessaire, retirer le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenir fermement une compresse sur le bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Poser enfin un petit pansement compressif.

[Posologie]

La dose d'Helixate NexGen 250 UI que vous devez utiliser et le rythme d'administration dépendent de nombreux facteurs tels que votre poids, la sévérité de votre déficit en facteur VIII, le site et l'importance du saignement, le titre d'inhibiteur éventuellement présents et le taux de facteur VIII souhaité.

Votre médecin calculera la dose d'Helixate NexGen 250 UI et la fréquence à laquelle vous devez le prendre pour atteindre le taux d'activité en facteur VIII nécessaire. Il fera cela en fonction de vos besoins spécifiques et en utilisant les formules suivantes :

I. Nombre d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur VIII (% de la normale) x 0,5

II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = $\frac{2 \text{ x nb d'UI administrées}}{\text{poids corporel (kg)}}$

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir.

Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	**Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)**	**Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours).**

Hémorragie Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité
Episodes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital tels que hémorragie intracrânienne, hémorragie de la gorge, hémorragie abdominale sévère	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
Chirurgie *Mineure* dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir le taux de facteur VIII entre 30 et 60%.

Votre médecin devra toujours adapter la dose d'Helixate NexGen 250 UI et la fréquence d'administration en fonction de l'efficacité clinique constatée dans votre cas particulier. Dans

certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Si vous utilisez Helixate NexGen 250 UI pour prévenir les saignements (prophylaxie), votre médecin calculera la dose qui vous convient. Elle est habituellement de 20 à 60 UI d'octocog alfa par kg de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours. Toutefois, dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Les formules proposées plus haut permettent d'estimer la dose nécessaire, mais il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers afin de vérifier que le taux plasmatique souhaité de facteur VIII a été atteint et se maintient. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, un contrôle minutieux du traitement substitutif est indispensable à l'aide des tests de coagulation.

Si le taux plasmatique de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration d'une dose apparemment correcte, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être suspectée. Il faut alors en rechercher la présence, au moyen d'examens biologiques spécifiques, et le titrer par un médecin expérimenté. Si vous avez l'impression que l'effet d'Helixate NexGen 250 UI est trop faible ou trop fort, n'hésitez pas à en, parler à votre médecin.

Cas des patients avec inhibiteurs

Si votre médecin vous informe que vous avez développé un inhibiteur du facteur VIII, il est possible que vous ayez besoin d'utiliser une plus grande quantité d'Helixate NexGen qu'auparavant afin de contrôler votre saignement. Si cette dose ne suffit pas à contrôler votre saignement, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament, tels que un concentré de facteur VIIa ou un concentré de complexe prothrombique activé. Ne pas augmenter la dose d'Helixate NexGen utilisée pour contrôler votre saignement sans consulter votre médecin.

N'hésitez pas à contacter votre médecin pour plus d'informations.

De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A.

[Mode et/ou voie(s) d'administration]

Helixate NexGen 250 UI doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse maximale de perfusion : 2 ml/min).

[Fréquence d'administration]

Votre médecin vous indiquera, combien de fois et à quels intervalles Helixate NexGen 250 UI doit être administré.

[Durée du traitement]

Habituellement, le traitement substitutif avec Helixate NexGen 250 UI est un traitement à vie.

[Symptômes et instructions en cas de surdosage]

Aucun signe de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

Si vous avez pris plus d'Helixate NexGen 250 UI que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

[Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses]

Si vous oubliez de prendre Helixate NexGen 250 UI :

- Procédez immédiatement à l'administration suivante puis continuer à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

4. QUEL SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

[Description des effets indésirables]

Comme tous les médicaments, **Helixate NexGen** 250 UI est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Dans de rares cas, vous pourrez remarquer certains des effets indésirables suivants après administration d'Helixate NexGen 250 UI :

- éruptions/démangeaisons, réactions locales au point d'injection (sensation de brûlure, rougeur temporaire),
- réactions d'hypersensibilité (oppression thoracique, sensation générale d'inconfort, vertiges et nausées, réduction modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- goût inhabituel dans la bouche.

De plus, la possibilité d'un choc allergique ne peut être complètement exclu. Si vous remarquez un des symptômes suivants au cours de l'injection/perfusion :

- oppression thoracique, sensation générale d'inconfort,
- vertiges,
- hypotension légère (diminution modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- nausées,

ceux-ci peuvent constituer les signes précoces de réactions d'hypersensibilité ou de réaction allergique généralisée. En cas de survenue de réactions allergique ou allergique généralisé, l'injection/la perfusion doit être immédiatement arrêtée. Consulter immédiatement votre médecin.

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité d'une réaction allergique aux constituants de la préparation ne peut pas être complètement exclue.

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Au cours des études menées avec les préparations de facteur VIII recombinant, le développement d'inhibiteurs a été principalement observé chez les hémophiles non préalablement traités. Vous devez être surveillé attentivement, cliniquement et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER Helixate NexGen 250 UI ?

[Conditions de conservation et date de péremption]

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

A conserver entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de protéger ce médicament contre la lumière.

Dans certains cas exceptionnels, vous pouvez conserver le produit dans son emballage extérieur à température inférieure à 25 °C pendant une période unique limitée à 2 mois. Dans ce cas, le produit expire à la fin de la période de 2 mois ; vous devez inscrire la nouvelle date d'expiration sur la partie supérieure de l'emballage extérieure.

Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Ce produit est à usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Ne pas utiliser au-delà de la date limite mentionnée sur l'étiquette et l'emballage.

[Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration]

Ne pas utiliser Helixate NexGen 250 UI si vous observez des particules ou si la solution est trouble.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}

Autres informations

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Centeon Benelux N.V./S.A.

Charleroisteenweg /

Chaussee de Charleroi 111-113

B-1060 Bruxelles / Brussel /Brüssel

Tél: +32-(0)2-5334300

Luxembourg/Luxemburg

Centeon Benelux N.V./S.A.

Charleroisteenweg /

Chaussee de Charleroi 111-113

B-1060 Bruxelles

Belgique/Belgien

Tél: +32-(0)2-5334300

Danmark

Centeon AB

Berga Backe 2

S-182 17 Danderyd

Sverige

Tlf: +46-(0)8-54496670

Nederland

Centeon Benelux N.V.

Charleroisteenweg 111-113

B-1060 Brussel

België

Tel: +32-(0)2-5334300

Deutschland

Centeon Pharma GmbH

- Emil-von-Behring-Str. 76

  Posfach 1230

  D-35002 Marburg

- Verkauf Deutschland

  Postfach 12 12

  D-65832 Liederbach

  Tel: +49-(0)69-30584437

Österreich

Centeon Pharma GmbH

Altmannsdorfer Str. 104

A-1121 Wien

Tel: +43-(0)1-8010193

Ελλάδα

Π.Ν. ΓΕΡΟΛΥΜΑΤΟΣ ΑΕΒΕ

Portugal

Centeon Farmacêutica, Lda.

Ασκληπιού 13

GR-145 65 Κρυονέρι Αττικής

Τηλ: +30-(01) 8161107

España

Centeon, S.A.

Ronda General Mitre, 72-74

E-08017 Barcelona

Tel: +34-93-3068117

France

Centeon S.A.

15, rue de la Vanne

F-92545 Montrouge Cedex

Tél: +33-(0)15-5715711

Ireland

Centeon Limited

Centeon House

Market Place

Haywards Heath

West Sussex RH16 1DB

UK

Tel: +44-(0)1444-447400

Italia

Centeon S.p.A.

P. Le Stefano Tuerr 5

I-20149 Milano

Tel: +39-(0)02-349641

Estrada Nacional 249, km 15

P-2725 Mem Martins

Tel: +351-(0)21-9269694

Suomi/Finland

Centeon AB

Berga Backe 2

S-182 17 Danderyd

Sverige / Ruotsi

Puh/Tfn: +46-(0)8-54496670

Sverige

Centeon AB

Berga Backe 2

S-182 17 Danderyd

Tfn: +46-(0)8-54496670

United Kingdom

Centeon Limited

Centeon House

Market Place

Haywards Heath

West Sussex RH16 1DB

Tel: +44-(0)1444-447400

1.1.4. NOTICE

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.

Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donner à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort , même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

Dans cette notice:

[Dénomination du médicament]

Helixate NexGen 500 UI Poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa)

[Liste complète des substances actives et des excipients]

Poudre

La substance active est le facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa).

Les autres composants sont la glycine, le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, l'histidine et le saccharose.

Solvant

Eau pour préparations injectables

[Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent]

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Allemagne

1. QU'EST-CE QU'Helixate NexGen 500 UI ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

[Forme pharmaceutique et contenu; classe pharmacothérapeutique]

Un flacon de poudre pour solution injectable contient 500 UI d'octocog alfa (UI correspond à Unités Internationales). Après reconstitution avec le volume approprié de solvant (eau pour préparations injectables), chaque flacon contient 200 UI/ml d'octocog alfa.

Groupe pharmaco-thérapeutique : facteur VIII de coagulation sanguine (Code ATC B02B D02).

[Indications thérapeutiques]

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER Helixate NexGen 500 UI

[Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament]

[Contre-indications]

Ne pas utiliser Helixate NexGen 500 UI si vous êtes intolérant (allergique) à l’octocog alfa, aux protéines de hamster ou de souris ou à tout autre constituant d’Helixate NexGen 500 UI.

En cas de doute, n’hésitez pas à demander l’avis de votre médecin.

[Précautions d’emploi; mises en garde spéciales]

Prendre des précautions particulières avec Helixate NexGen 500 UI car il existe un très faible risque que vous développiez une réaction allergique généralisée soudaine et sévère. Si vous ressentez une oppression thoracique, des sensations vertigineuses, des nausées ou malaises, une baisse de la tension artérielle, des étourdissements en position debout, il peut s’agir d’une réaction allergique au Helixate NexGen 500 UI. Si ces effets apparaissent la perfusion doit être immédiatement arrêtée et vous devez contacter votre médecin.

Votre médecin peut souhaiter effectuer des tests afin de s’assurer que les doses d’Helixate NexGen 500 UI sont suffisantes pour atteindre et maintenir un taux de facteur VIII adapté.

Si votre saignement n’est pas contrôlé avec Helixate NexGen 500 UI, consultez votre médecin immédiatement. Vous pouvez avoir développé un inhibiteur du facteur VIII et votre médecin peut vous proposer d’effectuer des tests le pour confirmer. Les inhibiteurs du facteur VIII sont des anticorps dans le sang qui inactivent le facteur VIII que vous prenez. Ils peuvent diminuer l’efficacité du facteur VIII à contrôler les saignements.

[Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement]

Grossesse et allaitement

En raison de la rareté de l’hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation d’Helixate NexGen 500 UI chez les femmes enceintes ou au cours de l’allaitement.

Par conséquent, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament en cas de grossesse ou d’allaitement.

[Effets sur l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines]

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Aucun effet sur l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n’a été observé.

[Interaction avec d'autres médicaments]

Administration avec d’autres médicaments :

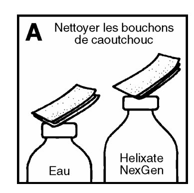
Aucune interaction avec d’autres médicaments n’est connue. Toutefois, veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s’il s’agit d’un médicament obtenu sans ordonnance.

3. COMMENT UTILISER Helixate NexGen 500 UI

[Instructions pour un bon usage]

Helixate NexGen 500 UI est uniquement destiné à l’administration intraveineuse et doit être administré immédiatement après reconstitution. Des conditions aseptiques (assurant propreté et absence de germes) sont nécessaires pendant la reconstitution et l’administration.

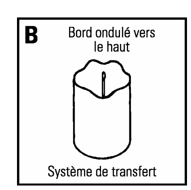
N’utiliser que le nécessaire pour la reconstitution et l’administration fourni avec chaque boîte d’Helixate NexGen 500 UI. Helixate NexGen 500 UI ne doit pas être mélangé avec d’autres solutions pour perfusion. Suivre attentivement les indications données par votre médecin et utiliser les instructions suivantes comme un guide :



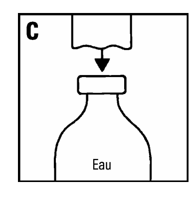
1. Se laver soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.

2. Réchauffer les deux flacons non ouverts entre vos mains à température appropriée (37 ºC au plus).

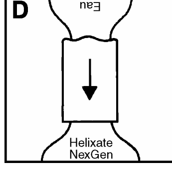
3. Retirer la capsule de protection des flacons puis nettoyer chaque bouchon de caoutchouc avec des tampons différents (A) (ou utiliser un spray antiseptique).



4. Tenir le flacon de solvant droit, attacher le système de transfert (B) avec le bord ondulé du manchon face au flacon (C) et appuyer.

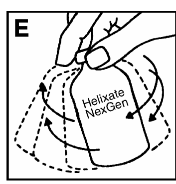


5. Maintenir ensemble le flacon de solvant et le système de transfert (C), retourner les et monter les sur le flacon de poudre puis appuyer immédiatement (D). Maintenir les trois éléments ensemble et attendre que la totalité du solvant ait été aspirée dans le flacon de poudre où règne le vide.

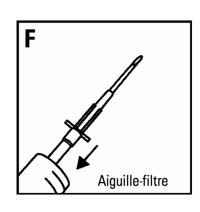


6. Retirer et jeter le flacon de solvant et le système de transfert.

7. Agiter le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute (E). Ne pas secouer le flacon. S'assurer que la poudre soit complètement dissoute. Ne pas utiliser de solutions contenant des particules visibles ou de solutions troubles.

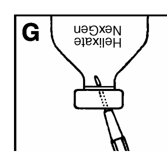


8. Monter l'aiguille-filtre sur une seringue (F). Ramener en arrière le piston de la seringue jusqu'au niveau de la marque 3 ml. Introduire l'aiguille dans le flacon de la solution reconstituée en piquant à travers le bouchon et pousser entièrement le piston pour injecter l'air dans le flacon.



9. Maintenir le flacon à l'envers au-dessus du filtre et de la seringue (G). Remplir la seringue en tirant doucement et lentement sur le piston. S'assurer que la totalité du flacon soit passée dans la seringue.

10. Poser un garrot.



11. Choisir le point d'injection et préparer la peau au moyen d'un antiseptique.

12. Piquer la veine et fixer le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.

13. Maintenir le piston en place, enlever la seringue de l'aiguille-filtre (celle-ci doit rester attachée au flacon). Attacher la seringue au nécessaire de ponction veineuse et faire en sorte qu'il n'entre pas de sang dans la seringue.

14. Retirer le garrot

15. Injecter la solution intraveineuse sur plusieurs minutes tout en surveillant la position de l'aiguille. La vitesse d'administration doit être déterminée par le niveau de confort du patient (vitesse maximale de perfusion : 2 ml/min).

16. Si une dose supplémentaire doit être administrée, utiliser une nouvelle seringue avec le produit reconstitué comme indiqué plus haut.

17. Si aucune autre dose n'est nécessaire, retirer le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenir fermement une compresse sur le bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Poser enfin un petit pansement compressif.

[Posologie]

La dose d'Helixate NexGen 500 UI que vous devez utiliser et le rythme d'administration dépendent de nombreux facteurs tels que votre poids, la sévérité de votre déficit en facteur VIII,, le site et l'importance du saignement, le titre d'inhibiteur éventuellement présents et le taux de facteur VIII souhaité.

Votre médecin calculera la dose d'Helixate NexGen 500 UI et la fréquence à laquelle vous devez le prendre pour atteindre le taux d'activité en facteur VIII nécessaire. Il fera cela en fonction de vos besoins spécifiques et en utilisant les formules suivantes :

I. Nombre d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur

VIII (% de la normale) x 0,5

II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = <u>2 x nb d'UI administrées</u>

poids corporel (kg)

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir.

Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Importance de l'hémorragie / type d'acte chirurgical	**Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)**	**Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours).**

Hémorragie Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité
Episodes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital tels que hémorragie intracrânienne, hémorragie de la gorge, hémorragie abdominale sévère	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
Chirurgie *Mineure* dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir le taux de facteur VIII entre 30 et 60%.

Votre médecin devra toujours adapter la dose d'Helixate NexGen 500 UI et la fréquence d'administration en fonction de l'efficacité clinique constatée dans votre cas particulier. Dans

certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Si vous utilisez Helixate NexGen 500 UI pour prévenir les saignements (prophylaxie), votre médecin calculera la dose qui vous convient. Elle est habituellement de 20 à 60 UI d'octocog alfa par kg de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours. Toutefois, dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Les formules proposées plus haut permettent d'estimer la dose nécessaire, mais il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers afin de vérifier que le taux plasmatique souhaité de facteur VIII a été atteint et se maintient. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, un contrôle minutieux du traitement substitutif est indispensable à l'aide des tests de coagulation.

Si le taux plasmatique de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration d'une dose apparemment correcte, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être suspectée. Il faut alors en rechercher la présence, au moyen d'examens biologiques spécifiques, et le titrer par un médecin expérimenté. Si vous avez l'impression que l'effet d'Helixate NexGen 500 UI est trop faible ou trop fort, n'hésitez pas à en, parler à votre médecin.

Cas des patients avec inhibiteurs

Si votre médecin vous informe que vous avez développé un inhibiteur du facteur VIII, il est possible que vous ayez besoin d'utiliser une plus grande quantité d'Helixate NexGen qu'auparavant afin de contrôler votre saignement. Si cette dose ne suffit pas à contrôler votre saignement, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament, tels que un concentré de facteur VIIa ou un concentré de complexe prothrombique activé. Ne pas augmenter la dose d'Helixate NexGen utilisée pour contrôler votre saignement sans consulter votre médecin.

N'hésitez pas à contacter votre médecin pour plus d'informations.

De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A.

[Mode et/ou voie(s) d'administration]

Helixate NexGen 500 UI doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse maximale de perfusion : 2 ml/min).

[Fréquence d'administration]

Votre médecin vous indiquera, combien de fois et à quels intervalles Helixate NexGen 500 UI doit être administré.

[Durée du traitement]

Habituellement, le traitement substitutif avec Helixate NexGen 500 UI est un traitement à vie.

[Symptômes et instructions en cas de surdosage]

Aucun signe de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

Si vous avez pris plus d'Helixate NexGen 500 UI que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

[Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses]

Si vous oubliez de prendre Helixate NexGen 500 UI :

- Procédez immédiatement à l'administration suivante puis continuer à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

4. QUEL SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

[Description des effets indésirables]

Comme tous les médicaments, Helixate NexGen 500 UI est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Dans de rares cas, vous pourrez remarquer certains des effets indésirables suivants après administration d'Helixate NexGen 500 UI :

- éruptions/démangeaisons, réactions locales au point d'injection (sensation de brûlure, rougeur temporaire),
- réactions d'hypersensibilité (oppression thoracique, sensation générale d'inconfort, vertiges et nausées, réduction modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- goût inhabituel dans la bouche.

De plus, la possibilité d'un choc allergique ne peut être complètement exclu. Si vous remarquez un des symptômes suivants au cours de l'injection/perfusion :

- oppression thoracique, sensation générale d'inconfort,
- vertiges,
- hypotension légère (diminution modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- nausées,

ceux-ci peuvent constituer les signes précoces de réactions d'hypersensibilité ou de réaction allergique généralisée. En cas de survenue de réactions allergique ou allergique généralisé, l'injection/la perfusion doit être immédiatement arrêtée. Consulter immédiatement votre médecin.

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité d'une réaction allergique aux constituants de la préparation ne peut pas être complètement exclue.

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Au cours des études menées avec les préparations de facteur VIII recombinant, le développement d'inhibiteurs a été principalement observé chez les hémophiles non préalablement traités. Vous devez être surveillé attentivement, cliniquement et à l'aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d'inhibiteurs.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER Helixate NexGen 500 UI ?

[Conditions de conservation et date de péremption]

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

A conserver entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de protéger ce médicament contre la lumière.

Dans certains cas exceptionnels, vous pouvez conserver le produit dans son emballage extérieur à températureinférieure à 25 °C) pendant une période unique limitée à 2 mois. Dans ce cas, le produit expire à la fin de la période de 2 mois ; vous devez inscrire la nouvelle date d'expiration sur la partie supérieure de l'emballage extérieure.

Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Ce produit est à usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Ne pas utiliser au-delà de la date limite mentionnée sur l'étiquette et l'emballage.

[Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration]

Ne pas utiliser Helixate NexGen 500 UI si vous observez des particules ou si la solution est trouble.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}

Autres informations

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Centeon Benelux N.V./S.A.

Charleroisteenweg /

Chaussee de Charleroi 111-113

B-1060 Bruxelles / Brussel /Brüssel

Tél: +32-(0)2-5334300

Luxembourg/Luxemburg

Centeon Benelux N.V./S.A.

Charleroisteenweg /

Chaussee de Charleroi 111-113

B-1060 Bruxelles

Belgique/Belgien

Tél: +32-(0)2-5334300

Danmark

Centeon AB

Berga Backe 2

S-182 17 Danderyd

Sverige

Tlf: +46-(0)8-54496670

Nederland

Centeon Benelux N.V.

Charleroisteenweg 111-113

B-1060 Brussel

België

Tel: +32-(0)2-5334300

Deutschland

Centeon Pharma GmbH

- Emil-von-Behring-Str. 76

  Posfach 1230

  D-35002 Marburg

- Verkauf Deutschland

  Postfach 12 12

  D-65832 Liederbach

  Tel: +49-(0)69-30584437

Österreich

Centeon Pharma GmbH

Altmannsdorfer Str. 104

A-1121 Wien

Tel: +43-(0)1-8010193

Ελλάδα

Π.Ν. ΓΕΡΟΛΥΜΑΤΟΣ ΑΕΒΕ

Portugal

Centeon Farmacêutica, Lda.

Ασκληπιού 13

GR-145 65 Κρυονέρι Αττικής

Τηλ: +30-(01) 8161107

España

Centeon, S.A.

Ronda General Mitre, 72-74

E-08017 Barcelona

Tel: +34-93-3068117

France

Centeon S.A.

15, rue de la Vanne

F-92545 Montrouge Cedex

Tél: +33-(0)15-5715711

Ireland

Centeon Limited

Centeon House

Market Place

Haywards Heath

West Sussex RH16 1DB

UK

Tel: +44-(0)1444-447400

Italia

Centeon S.p.A.

P. Le Stefano Tuerr 5

I-20149 Milano

Tel: +39-(0)02-349641

Estrada Nacional 249, km 15

P-2725 Mem Martins

Tel: +351-(0)21-9269694

Suomi/Finland

Centeon AB

Berga Backe 2

S-182 17 Danderyd

Sverige / Ruotsi

Puh/Tfn: +46-(0)8-54496670

Sverige

Centeon AB

Berga Backe 2

S-182 17 Danderyd

Tfn: +46-(0)8-54496670

United Kingdom

Centeon Limited

Centeon House

Market Place

Haywards Heath

West Sussex RH16 1DB

Tel: +44-(0)1444-447400

1.1.5. NOTICE

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la lire à nouveau.

Si vous avez d'autres questions, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donner à personne d'autre. Vous risqueriez de lui causer du tort , même si elle présente les mêmes symptômes que vous.

Dans cette notice:

[Dénomination du médicament]

Helixate NexGen 1000 UI Poudre et solvant pour solution injectable

Facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa)

[Liste complète des substances actives et des excipients]

Poudre

La substance active est le facteur VIII recombinant de coagulation (octocog alfa).

Les autres composants sont la glycine, le chlorure de sodium, le chlorure de calcium, l'histidine et le saccharose.

Solvant

Eau pour préparations injectables

[Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent]

Bayer AG

D-51368 Leverkusen

Allemagne

1. QU'EST-CE QU'Helixate NexGen 1000 UI ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ?

[Forme pharmaceutique et contenu; classe pharmacothérapeutique]

Un flacon de poudre pour solution injectable contient 1000 UI d'octocog alfa (UI correspond à Unités Internationales). Après reconstitution avec le volume approprié de solvant (eau pour préparations injectables), chaque flacon contient 400 UI/ml d'octocog alfa.

Groupe pharmaco-thérapeutique : facteur VIII de coagulation sanguine (Code ATC B02B D02).

[Indications thérapeutiques]

Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients présentant une hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII).

Cette préparation ne contient pas de facteur von Willebrand et ne doit donc pas être utilisée dans le traitement de la maladie de Willebrand.

2. INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER Helixate NexGen 1000 UI

[Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament]

[Contre-indications]

Ne pas utiliser Helixate NexGen 1000 UI si vous êtes intolérant (allergique) à l'octocog alfa, aux protéines de hamster ou de souris ou à tout autre constituant d'Helixate NexGen 1000 UI.

En cas de doute, n'hésitez pas à demander l'avis de votre médecin.

[Précautions d'emploi; mises en garde spéciales]

Prendre des précautions particulières avec Helixate NexGen 1000 UI car il existe un très faible risque que vous développiez une réaction allergique généralisée soudaine et sévère. Si vous ressentez une oppression thoracique, des sensations vertigineuses, des nausées ou malaises, une baisse de la tension artérielle, des étourdissements en position debout, il peut s'agir d'une réaction allergique au Helixate NexGen 1000 UI. Si ces effets apparaissent, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et vous devez contacter votre médecin.

Votre médecin peut souhaiter effectuer des tests afin de s'assurer que les doses d'Helixate NexGen 1000 UI sont suffisantes pour atteindre et maintenir un taux de facteur VIII adapté.

Si votre saignement n'est pas contrôlé avec Helixate NexGen 1000 UI, consultez votre médecin immédiatement. Vous pouvez avoir développé un inhibiteur du facteur VIII et votre médecin peut vous proposer d'effectuer des tests pour le confirmer. Les inhibiteurs du facteur VIII sont des anticorps dans le sang qui inactivent le facteur VIII que vous prenez. Ils peuvent diminuer l'efficacité du facteur VIII à contrôler les saignements.

[Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement]

Grossesse et allaitement

En raison de la rareté de l'hémophilie A chez les femmes, il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Helixate NexGen 1000 UI chez les femmes enceintes ou au cours de l'allaitement.

Par conséquent, consultez votre médecin avant de prendre ce médicament en cas de grossesse ou d'allaitement.

[Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines]

Conduite de véhicules et utilisation de machines:

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'a été observé.

[Interaction avec d'autres médicaments]

Administration avec d'autres médicaments :

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue. Toutefois, veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

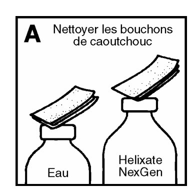
3. COMMENT UTILISER Helixate NexGen 1000 UI

[Instructions pour un bon usage]

Helixate NexGen 1000 UI est uniquement destiné à l'administration intraveineuse et doit être administré immédiatement après reconstitution. Des conditions aseptiques (assurant propreté et absence de germes) sont nécessaires pendant la reconstitution et l'administration.

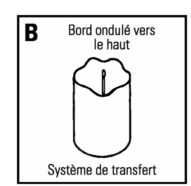
N'utiliser que le nécessaire pour la reconstitution et l'administration fourni avec chaque boîte d'Helixate NexGen 1000 UI. Helixate NexGen 1000 UI ne doit pas être mélangé avec d'autres solutions pour perfusion. Suivre attentivement les indications données par votre médecin et utiliser les instructions suivantes comme un guide :

1. Se laver soigneusement les mains à l'eau chaude et au savon.

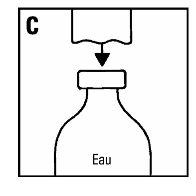


2. Réchauffer les deux flacons non ouverts entre vos mains à température appropriée (37 ºC au plus).

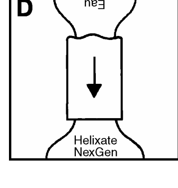
3. Retirer la capsule de protection des flacons puis nettoyer chaque bouchon de caoutchouc avec des tampons différents (A) (ou utiliser un spray antiseptique).



4. Tenir le flacon de solvant droit, attacher le système de transfert (B) avec le bord ondulé du manchon face au flacon (C) et appuyer.

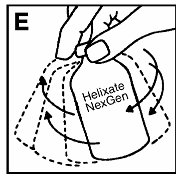


5. Maintenir ensemble le flacon de solvant et le système de transfert (C), retourner les et monter les sur le flacon de poudre puis appuyer immédiatement (D). Maintenir les trois éléments ensemble et attendre que la totalité du solvant ait été aspirée dans le flacon de poudre où règne le vide.

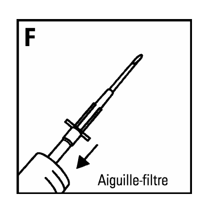


6. Retirer et jeter le flacon de solvant et le système de transfert.

7. Agiter le flacon d'un mouvement circulaire jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute (E). Ne pas secouer le flacon. S’assurer que la poudre soit complètement dissoute. Ne pas utiliser de solutions contenant des particules visibles ou de solutions troubles.

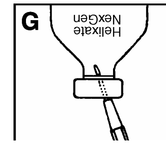


8. Monter l'aiguille-filtre sur une seringue (F). Ramener en arrière le piston de la seringue jusqu’au niveau de la marque 3 ml. Introduire l’aiguille dans le flacon de la solution reconstituée en piquant à travers le bouchon et pousser entièrement le piston pour injecter l’air dans le flacon.



9. Maintenir le flacon à l'envers au-dessus du filtre et de la seringue (G). Remplir la seringue en tirant doucement et lentement sur le piston. S’assurer que la totalité du flacon soit passée dans la seringue.

10. Poser un garrot.



11. Choisir le point d'injection et préparer la peau au moyen d'un antiseptique.

12. Piquer la veine et fixer le nécessaire de ponction veineuse à l'aide d'un sparadrap.

13. Maintenir le piston en place, enlever la seringue de l’aiguille-filtre (celle-ci doit rester attachée au flacon). Attacher la seringue au nécessaire de ponction veineuse et faire en sorte qu’il n’entre pas de sang dans la seringue.

14. Retirer le garrot

15. Injecter la solution intraveineuse sur plusieurs minutes tout en surveillant la position de l’aiguille. La vitesse d’administration doit être déterminée par le niveau de confort du patient (vitesse maximale de perfusion : 2 ml/min).

16. Si une dose supplémentaire doit être administrée, utiliser une nouvelle seringue avec le produit reconstitué comme indiqué plus haut.

17. Si aucune autre dose n’est nécessaire, retirer le nécessaire de ponction veineuse et la seringue. Maintenir fermement une compresse sur le bras tendu au niveau du point d'injection pendant environ 2 minutes. Poser enfin un petit pansement compressif.

[Posologie]

La dose d’Helixate NexGen 1000 UI que vous devez utiliser et le rythme d'administration dépendent de nombreux facteurs tels que votre poids, la sévérité de votre déficit en facteur VIII, le site et l’importance du saignement, le titre d’inhibiteur éventuellement présents et le taux de facteur VIII souhaité.

Votre médecin calculera la dose d’Helixate NexGen 1000 UI et la fréquence à laquelle vous devez le prendre pour atteindre le taux d’activité en facteur VIII nécessaire. Il fera cela en fonction de vos besoins spécifiques et en utilisant les formules suivantes :

I. Nombre d'UI nécessaires = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée du taux de facteur

VIII (% de la normale) x 0,5

II. Augmentation attendue du taux de facteur VIII (% de la normale) = 2 x nb d'UI administrées

poids corporel (kg)

Le tableau suivant donne à titre indicatif des valeurs minimales du taux plasmatique de facteur VIII à obtenir.

Dans les différentes situations hémorragiques décrites, l'activité en facteur VIII ne doit pas chuter en dessous du taux indiqué (en % de la normale) pendant la durée mentionnée.

Importance de l’hémorragie / type d’acte chirurgical	**Taux plasmatique nécessaire de facteur VIII (%) (UI/dl)**	**Fréquence des injections (heures) et durée du traitement (jours).**

Hémorragie		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou de la cavité buccale	20 à 40	Répéter toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à la fin de l'épisode hémorragique, indiquée par la disparition de la douleur ou l'obtention d'une cicatrisation.
Hémarthrose et hémorragie musculaire plus étendue ou hématome	30 à 60	Répéter la perfusion toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité
Episodes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital tels que hémorragie intracrânienne, hémorragie de la gorge, hémorragie abdominale sévère	60 à 100	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à la disparition de la menace vitale.
Chirurgie		
Mineure dont extraction dentaire	30 à 60	Toutes les 24 heures, au moins 1 jour, jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation
Majeure	80 à 100 (pré et post opératoire)	Répéter la perfusion toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation satisfaisante de la plaie, puis poursuivre le traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires pour maintenir le taux de facteur VIII entre 30 et 60%.

Votre médecin devra toujours adapter la dose d'Helixate NexGen 1000 UI et la fréquence d'administration en fonction de l'efficacité clinique constatée dans votre cas particulier. Dans

certaines circonstances, des doses plus importantes que celles calculées peuvent être nécessaires, surtout lors de la première administration.

Si vous utilisez Helixate NexGen 1000 UI pour prévenir les saignements (prophylaxie), votre médecin calculera la dose qui vous convient. Elle est habituellement de 20 à 60 UI d'octocog alfa par kg de poids corporel, administrée tous les 2 à 3 jours. Toutefois, dans certains cas, surtout chez le sujet jeune, des intervalles plus rapprochés entre les doses ou des doses plus élevées peuvent être nécessaires.

Les formules proposées plus haut permettent d'estimer la dose nécessaire, mais il est fortement recommandé de pratiquer les examens biologiques appropriés à intervalles réguliers afin de vérifier que le taux plasmatique souhaité de facteur VIII a été atteint et se maintient. En cas d'intervention chirurgicale majeure tout particulièrement, un contrôle minutieux du traitement substitutif est indispensable à l'aide des tests de coagulation.

Si le taux plasmatique de facteur VIII n'atteint pas le niveau prévu, ou si le saignement n'est pas contrôlé après administration d'une dose apparemment correcte, la présence d'un inhibiteur du facteur VIII doit être suspectée. Il faut alors en rechercher la présence, au moyen d'examens biologiques spécifiques, et le titrer par un médecin expérimenté. Si vous avez l'impression que l'effet d'Helixate NexGen 1000 UI est trop faible ou trop fort, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Cas des patients avec inhibiteurs

Si votre médecin vous informe que vous avez développé un inhibiteur du facteur VIII, il est possible que vous ayez besoin d'utiliser une plus grande quantité d'Helixate NexGen qu'auparavant afin de contrôler votre saignement. Si cette dose ne contrôle pas votre saignement, votre médecin pourra vous prescrire un autre médicament, tels que un concentré de facteur VIIa ou un concentré de complexe prothrombique activé. Ne pas augmenter la dose d'Helixate NexGen utilisée pour contrôler votre saignement sans consulter votre médecin.

De tels traitements doivent être conduits par des médecins ayant l'habitude de traiter des patients atteints d'hémophilie A.

[Mode et/ou voie(s) d'administration]

Helixate NexGen 1000 UI doit être injecté par voie intraveineuse sur plusieurs minutes. La vitesse d'administration doit être déterminée en fonction du niveau de confort du patient (vitesse maximale de perfusion : 2 ml/min).

[Fréquence d'administration]

Votre médecin vous indiquera, combien de fois et à quels intervalles Helixate NexGen 1000 UI doit être administré.

[Durée du traitement]

Habituellement, le traitement substitutif avec Helixate NexGen 1000 UI est un traitement à vie.

[Symptômes et instructions en cas de surdosage]

Aucun signe de surdosage avec le facteur VIII recombinant de coagulation n'a été rapporté.

Si vous avez pris plus d'Helixate NexGen 1000 UI que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

[Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses]

Si vous oubliez de prendre Helixate NexGen 1000 UI :

- Procédez immédiatement à l'administration suivante puis continuer à intervalles réguliers comme indiqué par votre médecin.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

4. QUEL SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

[Description des effets indésirables]

Comme tous les médicaments, Helixate NexGen 1000 UI est susceptible d'avoir des effets indésirables.

Dans de rares cas, vous pourrez remarquer certains des effets indésirables suivants après administration d'Helixate NexGen 1000 UI :

- éruptions/démangeaisons, réactions locales au point d'injection (sensation de brûlure, rougeur temporaire),
- réactions d'hypersensibilité (oppression thoracique, sensation générale d'inconfort, vertiges et nausées, réduction modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- goût inhabituel dans la bouche.

De plus, la possibilité d’un choc allergique ne peut être complètement exclu. Si vous remarquez un des symptômes suivants au cours de l’injection/perfusion :

- oppression thoracique, sensation générale d’inconfort,
- vertiges,
- hypotension légère (diminution modérée de la pression artérielle avec sensation de malaise en position debout),
- nausées,

ceux-ci peuvent constituer les signes précoces de réactions d’hypersensibilité ou de réaction allergique généralisée. En cas de survenue de réactions allergique ou allergique généralisé, l’injection/la perfusion doit être immédiatement arrêtée. Consulter immédiatement votre médecin.

Au cours des études, aucun patient n'a développé de taux cliniquement significatifs d'anticorps dirigés contre des protéines de souris ou de hamster présentes à l'état de traces dans la préparation. Toutefois, la possibilité d’une réaction allergique aux constituants de la préparation ne peut pas être complètement exclue.

La formation d'anticorps neutralisant le facteur VIII (inhibiteurs) est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Au cours des études menées avec les préparations de facteur VIII recombinant, le développement d'inhibiteurs a été principalement observé chez les hémophiles non préalablement traités. Vous devez être surveillé attentivement, cliniquement et à l’aide de tests biologiques appropriés, afin de dépister le développement d’inhibiteurs.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER Helixate NexGen 1000 UI ?

[Conditions de conservation et date de péremption]

Ne laisser ni à la portée ni à la vue des enfants.

A conserver entre +2 °C et +8 °C (au réfrigérateur). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l’emballage extérieur afin de protéger ce médicament contre la lumière.

Dans certains cas exceptionnels, vous pouvez conserver le produit dans son emballage extérieur à température inférieure à 25 °C pendant une période unique limitée à 2 mois. Dans ce cas, le produit expire à la fin de la période de 2 mois ; vous devez inscrire la nouvelle date d'expiration sur la partie supérieure de l'emballage extérieure.

Ne pas réfrigérer la solution après reconstitution. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Ce produit est à usage unique seulement. Toute solution non utilisée doit être éliminée.

Ne pas utiliser au-delà de la date limite mentionnée sur l'étiquette et l'emballage.

[Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration]

Ne pas utiliser Helixate NexGen 1000 UI si vous observez des particules ou si la solution est trouble.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}

Autres informations

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Centeon Benelux N.V./S.A.

Charleroisteenweg /

Chaussee de Charleroi 111-113

B-1060 Bruxelles / Brussel /Brüssel

Tél: +32-(0)2-5334300

Danmark

Centeon AB

Berga Backe 2

S-182 17 Danderyd

Sverige

Tlf: +46-(0)8-54496670

Deutschland

Centeon Pharma GmbH

- Emil-von-Behring-Str. 76

  Posfach 1230

  D-35002 Marburg

- Verkauf Deutschland

  Postfach 12 12

  D-65832 Liederbach

  Tel: +49-(0)69-30584437

Ελλάδα

Π.Ν. ΓΕΡΟΛΥΜΑΤΟΣ ΑΕΒΕ

Luxembourg/Luxemburg

Centeon Benelux N.V./S.A.

Charleroisteenweg /

Chaussee de Charleroi 111-113

B-1060 Bruxelles

Belgique/Belgien

Tél: +32-(0)2-5334300

Nederland

Centeon Benelux N.V.

Charleroisteenweg 111-113

B-1060 Brussel

België

Tel: +32-(0)2-5334300

Österreich

Centeon Pharma GmbH

Altmannsdorfer Str. 104

A-1121 Wien

Tel: +43-(0)1-8010193

Portugal

Centeon Farmacêutica, Lda.

Ασκληπιού 13

GR-145 65 Κρυονέρι Αττικής

Τηλ: +30-(01) 8161107

España

Centeon, S.A.

Ronda General Mitre, 72-74

E-08017 Barcelona

Tel: +34-93-3068117

France

Centeon S.A.

15, rue de la Vanne

F-92545 Montrouge Cedex

Tél: +33-(0)15-5715711

Ireland

Centeon Limited

Centeon House

Market Place

Haywards Heath

West Sussex RH16 1DB

UK

Tel: +44-(0)1444-447400

Italia

Centeon S.p.A.

P. Le Stefano Tuerr 5

I-20149 Milano

Tel: +39-(0)02-349641

Estrada Nacional 249, km 15

P-2725 Mem Martins

Tel: +351-(0)21-9269694

Suomi/Finland

Centeon AB

Berga Backe 2

S-182 17 Danderyd

Sverige / Ruotsi

Puh/Tfn: +46-(0)8-54496670

Sverige

Centeon AB

Berga Backe 2

S-182 17 Danderyd

Tfn: +46-(0)8-54496670

United Kingdom

Centeon Limited

Centeon House

Market Place

Haywards Heath

West Sussex RH16 1DB

Tel: +44-(0)1444-447400